

Anexa II

Concluzii științifice și motive pentru avizul favorabil

Concluzii științifice

Rezumat general al evaluării științifice pentru Nanotop și denumirile asociate (vezi Anexa I)

Nanotop este un kit radiofarmaceutic pentru diagnostic care conține albumină serică umană (HSA) denaturată care, după marcarea radioactivă cu soluție de pertehnetat de sodiu (^{99m}Tc), se transformă în nanocoloid de tehnețiu (^{99m}Tc).

Nanocoloidul de tehnețiu (^{99m}Tc) se utilizează pentru caracterizarea proprietăților sistemului limfatic și, în special, detectarea ganglionului sentinelă în cancerul mamar și în melanomul malign.

Eficacitatea coloidului albumină Tc-99m constă în capacitatea de a identifica primul ganglion sentinelă care drenează limfa. După administrarea coloidului albumină Tc-99m, trecerea marcatorului prin sistemul limfatic este înregistrată prin intermediul imagisticii.

Cererea pentru recunoașterea reciprocă a autorizației de introducere pe piață pentru Nanotop 0,5 mg, kit pentru preparat/lioofilizat radiofarmaceutic pentru suspensie injectabilă a fost depusă pe baza autorizației de introducere pe piață acordată de Germania la 8 decembrie 2011. Temeiul juridic pentru cererea pentru autorizația de punere pe piață depusă a fost articolul 10a „utilizare bine stabilită”, fundamentată pe date adecvate din literatura științifică de specialitate pentru un alt produs similar, Nanocoll.

În cursul procedurii de recunoaștere reciprocă, statele membre Suedia și Franța au exprimat motive de îngrijorare majore cu privire la faptul că, ținând cont de variabilitatea loturilor, nu a fost posibil să se concluzioneze cu privire la comparabilitatea dintre Nanotop și Nanocoll din punct de vedere al calității. În timpul procedurii ulterioare de sesizare a CMDh, nu s-a putut obține un consens deoarece Suedia și-a menținut obiecția cu privire la importanța variabilității lotului pentru distribuția și absorbția Nanotop în ganglionii limfatici, precum și cu privire la faptul că implicațiile clinice ale acestuia nu au fost abordate în mod adecvat, întrucât chiar și o mică diferență în eficacitate ar putea reprezenta un risc major potențial pentru sănătatea publică. Prin urmare, CMDh a înaintat chestiunea către CHMP prin intermediul unei proceduri de sesizare în temeiul articolului 29 alineatul (4).

Din cauza diferențelor de opinie cu privire la interpretarea datelor în legătură cu distribuția particulelor în funcție de mărime în cadrul limitelor definite ca fiind relevante pentru eficacitate, a fost inițiată prezenta sesizare în scopul de a evalua importanța variabilității între loturi în ceea ce privește distribuția și absorbția Nanotop în ganglionii limfatici și de a determina dacă aceasta ar putea avea un impact asupra eficacității. Întrucât referințele incluse în această prezentare au fost studii realizate cu Nanocoll, deținătorul autorizației de punere pe piață a furnizat argumente cu privire la faptul că aceste date sunt relevante pentru Nanotop.

Compoziția calitativă și cantitativă a medicamentului Nanotop s-a dovedit a fi aceeași în comparație cu comparatorul activ Nanocoll.

Limitele superioare ale dimensiunilor particulelor pentru procedurile de detecție a ganglionului sentinelă utilizate în Europa au fost stabilite și s-a dovedit că toate loturile de Nanotop satisfac criteriul de acceptare ca cel puțin 95 % din particule să aibă un diametru ≤ 80 nm. În timpul perioadei de dezvoltare, deținătorul autorizației de punere pe piață a urmărit distribuția particulelor sub 80 nm și a creat „grupuri de dimensiuni de particule”. Au fost utilizate filtre cu dimensiuni ale porilor de 15 nm, 30 nm, 50 nm și 80 nm. Intervalul particulelor pentru Nanotop corespunde celui aferent Nanocoll.

Ca răspuns la obiecția privind existența unei diferențe în fluctuația datelor între Nanotop și Nanocoll, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date care dovedesc că fluctuațiile observate

sunt comparabile și că distribuția grupurilor dimensiunilor de particule este comparabilă între Nanotop și Nanocoll. Deținătorul autorizației de punere pe piață a argumentat că fluctuațiile în sine nu sunt relevante din punct de vedere clinic și, prin urmare, este puțin probabil ca diferențele dintre aceste fluctuații să constituie un risc pentru sănătatea publică.

În plus, deținătorul autorizației de punere pe piață a prezentat date privind loturi de Nanocoll și Nanotop care au fost analizate în patru zile (șase loturi) și în aceeași zi. Datele prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață susțin ideea că variabilitatea poate scădea atunci când loturile sunt analizate într-o perioadă mai scurtă de timp. CHMP a considerat că aceste date suplimentare de susținere sunt acceptabile pentru a demonstra că distribuția particulelor în funcție de mărime pentru intervalele dimensionale studiate, precum și variabilitatea între loturi se situează în același interval cu cele pentru Nanocoll, produsul menționat în literatura de specialitate prezentată.

După cum s-a menționat anterior, eficacitatea coloidului albumină Tc-99m constă în capacitatea de a identifica primul ganglion sentinelă care drenează limfa. După administrarea coloidului albumină Tc-99m, trecerea marcatorului prin sistemul limfatic este înregistrată prin intermediul imagisticii. Dacă particulele injectate subcutanat sunt prea mici, acestea traversează sistemul limfatic prea repede și dispar înainte ca tehnicile imagistice să poată fi aplicate. Pe de altă parte, dacă particulele sunt prea mari, acestea ar rămâne în general blocate la locul injectării și ar necesita prea mult timp pentru tranzitarea ganglionilor limfatici, ceea ce nu este practic. Pe baza acestei ipoteze, a fost stabilit un interval optim al dimensiunilor particulelor pentru detecția ganglionului sentinelă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață a discutat despre intervalele dimensiunilor particulelor și implicațiile acestora în practica clinică în general, ținând cont de ghidurile clinice. Atributele de calitate relevante, inclusiv limitele superioare ale dimensiunilor particulelor, sunt definite în Rezumatul caracteristicilor produsului european de bază (RCP) pentru microcoloidul albumină Tc-99m (nm), în ghidurile de tratament naționale și europene relevante^{1,2,3} și în RCP-urile produselor aprobate (de exemplu, Nanocoll) și au fost menționate de deținătorul autorizației de punere pe piață. În plus, expertul clinic al deținătorului autorizației de punere pe piață a precizat că orice variabilitate a dimensiunilor particulelor în intervalul menționat pentru Nanotop (≤ 80 nm pentru cel puțin 95 % din particule) nu este relevantă pentru rezultatul clinic.

Nanocoloidul HSA are avantajul că este format din particule mai mici decât alți agenți coloidali pentru detecția ganglionului sentinelă. În acest context, *intervalul dimensiunilor particulelor* reprezintă parametrul esențial ce caracterizează compusul specific, întrucât coloizii cu particule de dimensiuni mici permit identificarea unui număr mai mare de ganglioni sentinelă cu o semnificație statistică mai ridicată⁴. Până în prezent nu au fost efectuate studii care să investigheze efectele clinice ale variabilității care apare în intervalul dimensiunilor particulelor nanocoloidului HSA (de 0 până la 80 nm).

Având în vedere dimensiunea particulelor și intervalul dimensiunilor particulelor discutate mai sus, CHMP a considerat că Nanotop este comparabil cu Nanocoll – produsul menționat în literatura de specialitate prezentată și, prin urmare, nu se preconizează un impact asupra eficacității clinice.

¹ Buscombe et al. Sentinel node in breast cancer procedural guidelines. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2007) 34:2154.

² Chakera et al. EANM-EORTC general recommendations for sentinel node diagnostics in melanoma. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2009) 36:1713.

³ Giammarile et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) Oct 2.

⁴ Leidenius MH, et al. The impact of radiopharmaceutical particle size on the visualization and identification of sentinel nodes in breast cancer. Nucl Med Commun 2004;25(3):233-238.

Motive pentru avizul favorabil

Întrucât

- Comitetul a analizat notificarea privind sesizarea inițiată de Germania, în temeiul articolului 29 alineatul 4 din Directiva 2001/83/CE;
- Comitetul a evaluat datele bibliografice prezentate de deținătorul autorizației de punere pe piață pentru abordarea riscului grav potențial pentru sănătatea publică cu privire la impactul observat al variabilității între loturi asupra eficacității Nanotop în comparație cu Nanocoll, care este produsul menționat în literatura de specialitate prezentată.
- Comitetul a considerat că analiza suplimentară a datelor de susținere obținute din loturile suplimentare de Nanotop și Nanocoll au demonstrat în mod acceptabil că distribuția particulelor în funcție de mărime pentru intervalele dimensionale studiate, precum și variabilitatea loturilor pentru Nanotop se situează în același interval ca pentru Nanocoll.
- Prin urmare, comitetul a concluzionat că deținătorul autorizației de punere pe piață a demonstrat în mod satisfăcător că Nanotop este comparabil cu Nanocoll și, prin urmare, nu se preconizează un impact asupra eficacității clinice.

CHMP a recomandat acordarea autorizației de punere pe piață pentru care rezumatul caracteristicilor produsului, etichetarea și prospectul rămân în conformitate cu versiunile finale obținute în timpul procedurii Grupului de coordonare, după cum se menționează în Anexa III la prezentul aviz pentru Nanotop și denumirile asociate (vezi Anexa I).